

Systemischer Lupus erythematoses

Antiphospholipidsyndrom

PD Dr. med. Carmen-Marina (Carina) Mihai

Klinik für Rheumatologie, USZ

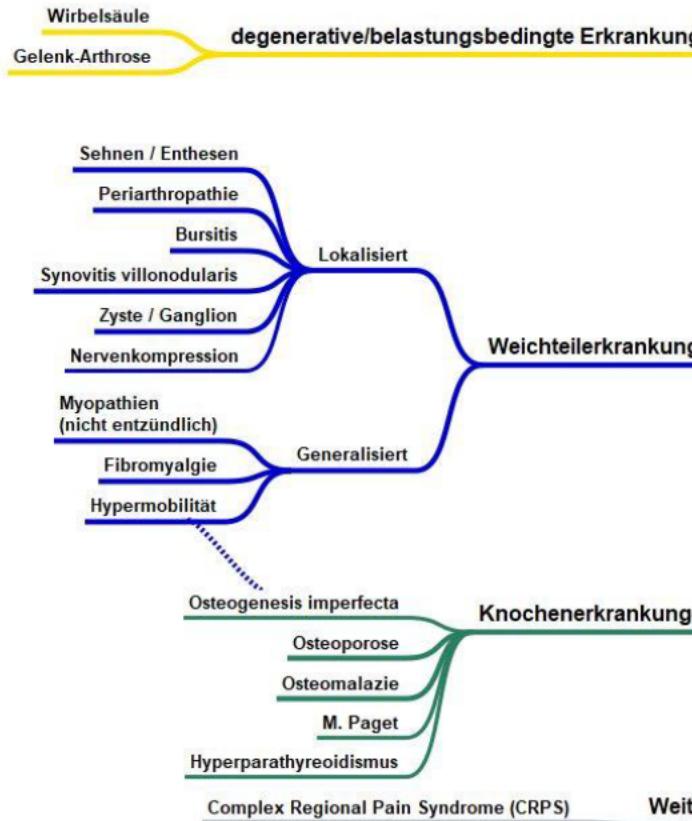
24.02.2025

Bewegungsapparat: Übersicht

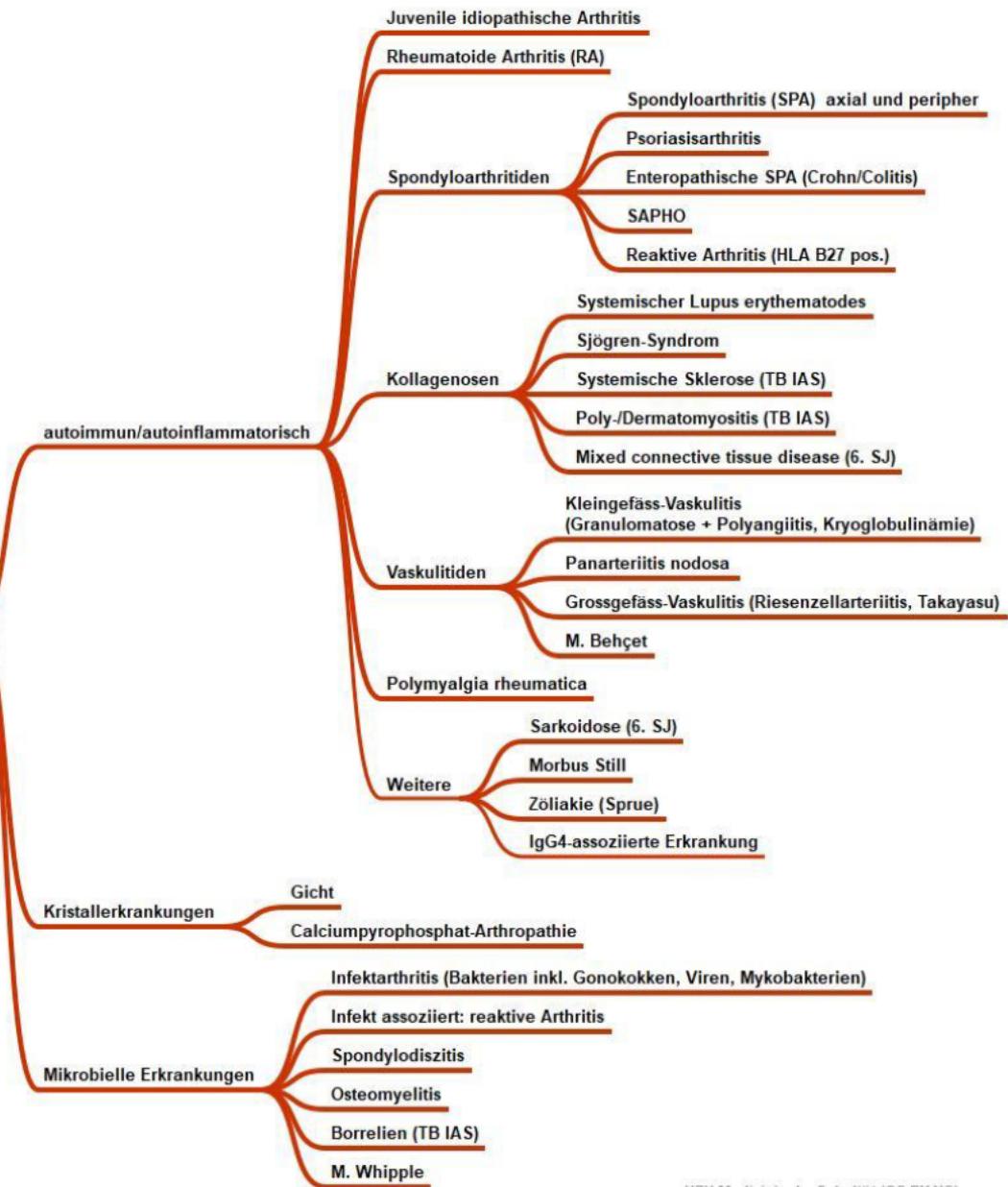


UZH Medizinische Fakultät (CC BY-NC)

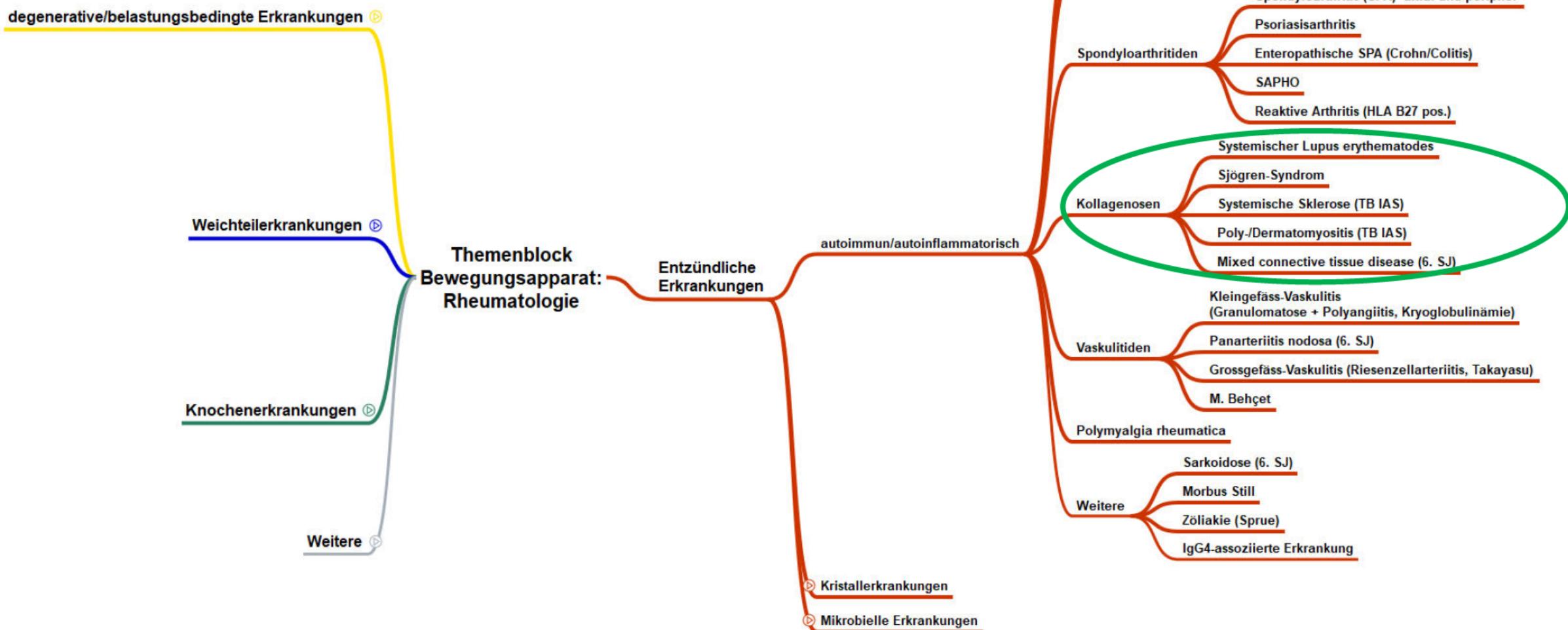
Rheumatologie: Übersicht



Themenblock Bewegungsapparat: Rheumatologie



Rheumatologie: autoimmun/entzündlich



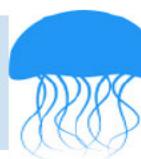
Juvenile idiopathische Arthritis

Lokalisiert

Degenerative
Erkrankungen



Weichteil-
erkrankungen



Rheuma-
tologie



Entzündliche
Erkrankungen



Knochen-
Erkrankungen

Generalisiert

Myopathien
(nicht entzündlich)

Rheumatoide Arthritis

Spondyloarthritis

Kollagenosen

Vaskulitis

Polymyalgia rheumatica

Weitere: Sprue/Zöliakie,
Sarkoidose, M. Still, IgG4

Kristallerkrankungen

Mikrobielle Erkrankungen

Antiphospholipid-Sy.

Lupus erythematoses

Sjögren-Syndrom

Systemische Sklerose

Poly-/Dermatomyositis

Anamnese
Klin. Untersuchung
Labor
Bildgebung
Therapie

Lernziele I

Am Ende der Vorlesung sollten Sie Folgendes können:

- Die Erkrankungen, welche zur den Kollagenosen gehören, aufzählen
- Zu den Krankheitsbildern
 - Lupus erythematoses
 - Antiphospholipidsyndrom
- jeweils die
 - Definition und Pathogenese beschreiben
 - Anamnese durchführen und typische Symptome benennen
 - klinische Untersuchung durchführen und typische Befunde benennen und erkennen
 - weitere Abklärungen aufführen und typische Befunde erklären (inklusive extraartikulärem Befall, Labor)
 - Differentialdiagnosen erläutern
 - bei einem Patienten anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung und weiteren Abklärungsbefunden das Krankheitsbild diagnostizieren und erläutern
 - Therapieoptionen benennen

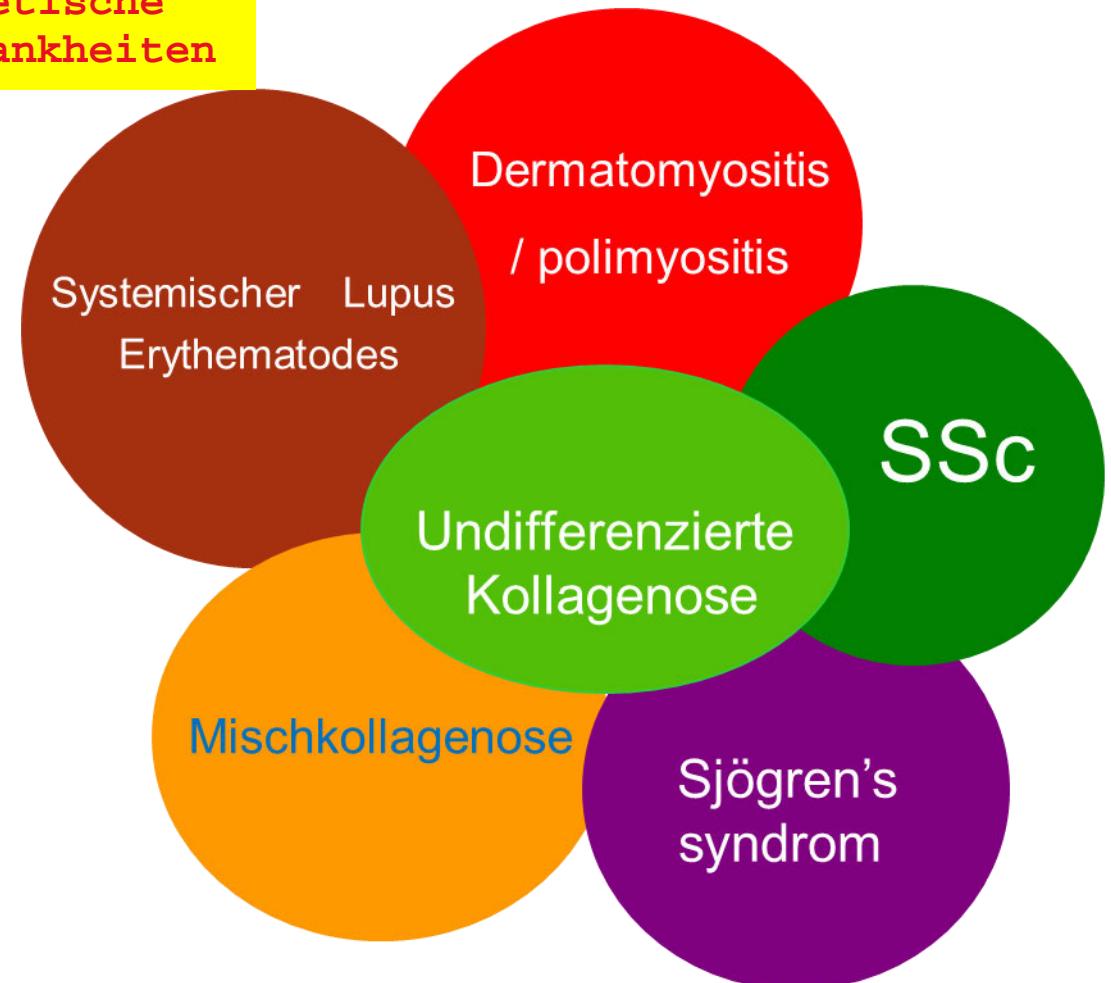
Lernziele II

- Am Ende der Vorlesung sollten Sie Folgendes können:
- **Kapillarmikroskopie**
 - als Abklärungsschritt benennen
 - wichtigsten Veränderungen zuordnen
 - Differenzialdiagnosen erläutern
- **Raynaudphänomen**
 - Beschreiben
 - Wichtigste Ursachen und Therapieoptionen benennen

Begriffsdefinition

Gibt auch genetische
Bindegewebskrankheiten

- Engl. «connective tissue diseases»
- Chronische immunmedierte Multisystemerkrankungen
 - Bindegewebe
 - Gefäße Raynaud etc
 - Innere Organe
- Charakterisiert durch ähnliche
 - Klinische &
 - immunologische Befunde (Auto-Antikörper)
- Begriff CTD in Wandlung: neu rAID, rheum. autoimmune diseases



Klassifikation

- **Systemischer Lupus erythematoses (SLE)**
- Systemische Sklerose (SSc)
- Sjögren Disease (SjD)
- Myositis
- Mischkollagenose (MCTD)*
- Overlap-Syndrome*

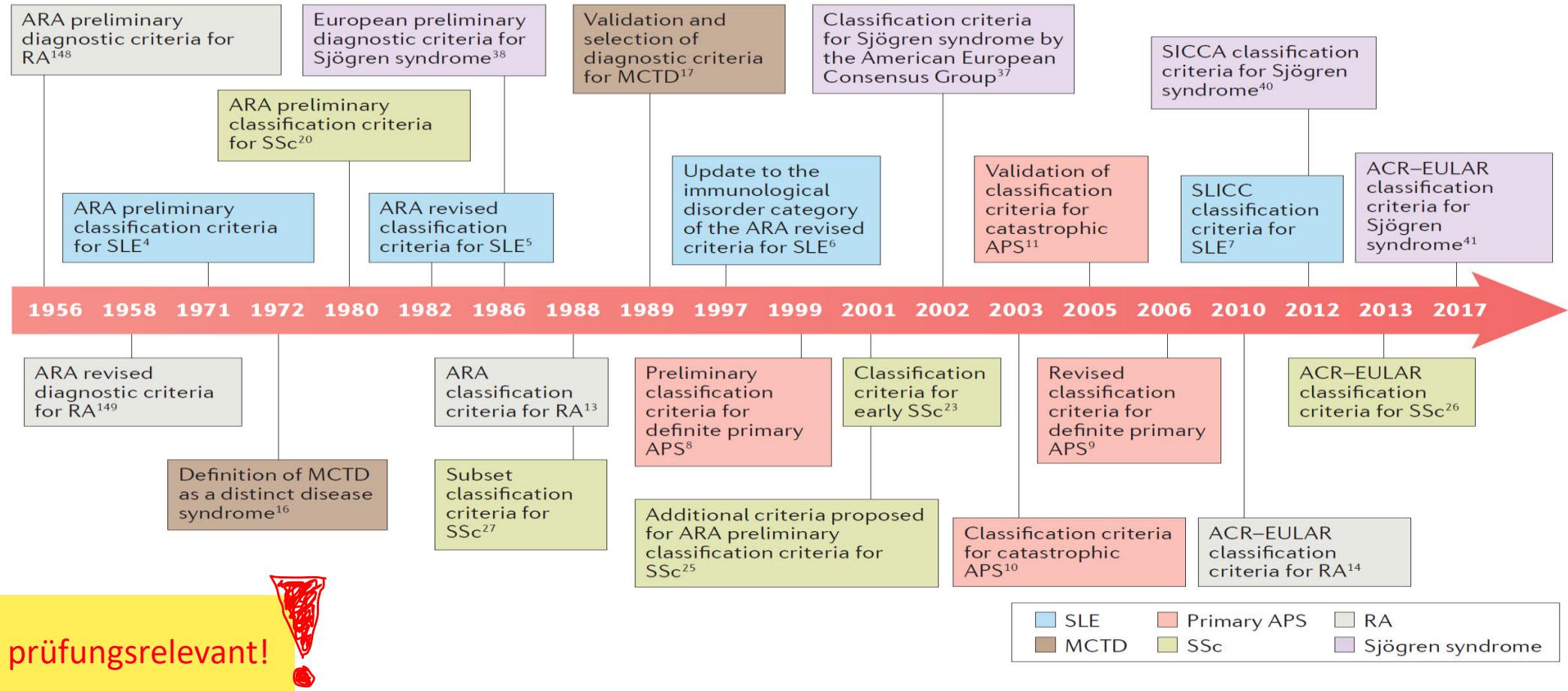
und

- **Antiphospholipidsyndrom (APS)**

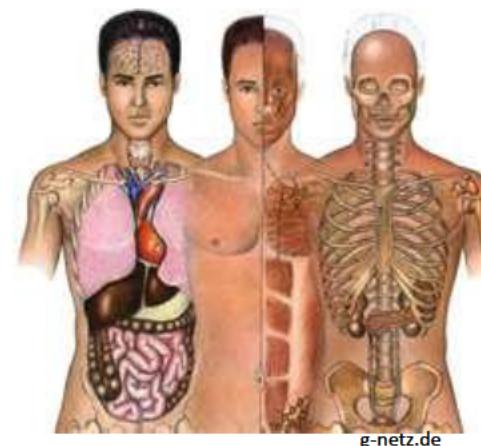
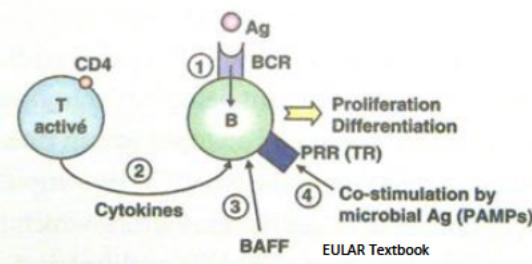
*Nicht prüfungsrelevant



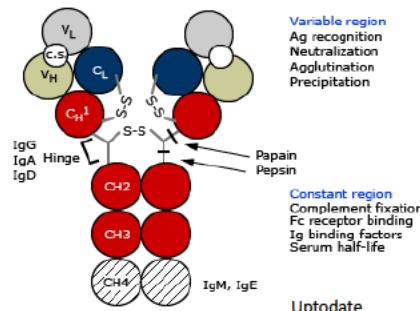
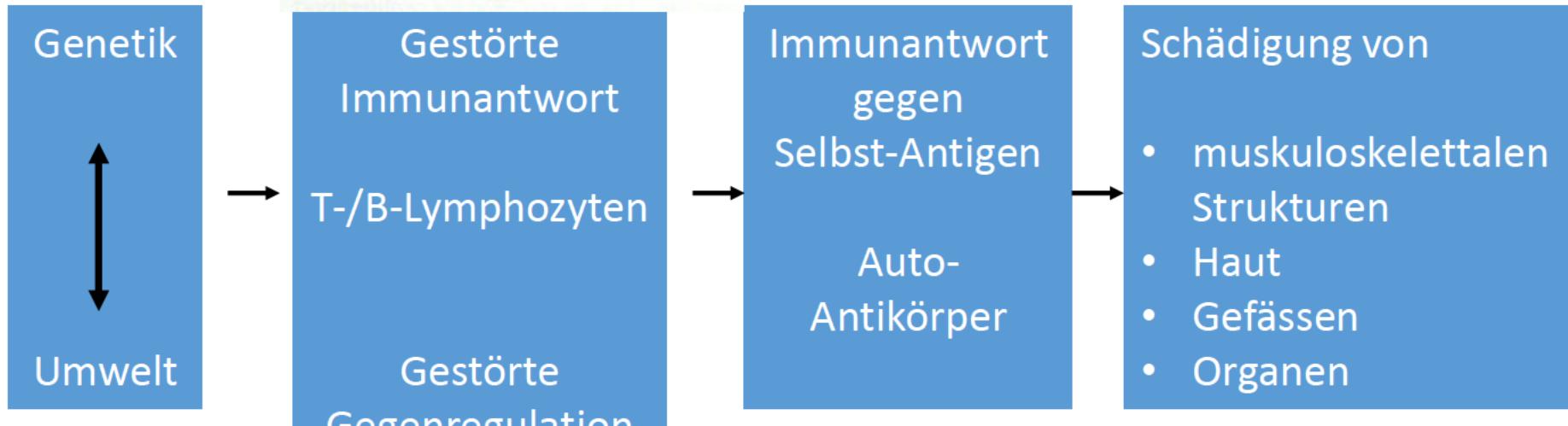
Historical evolution of the clinical classification and diagnostic criteria for rheumatic autoimmune diseases (rAIDs)



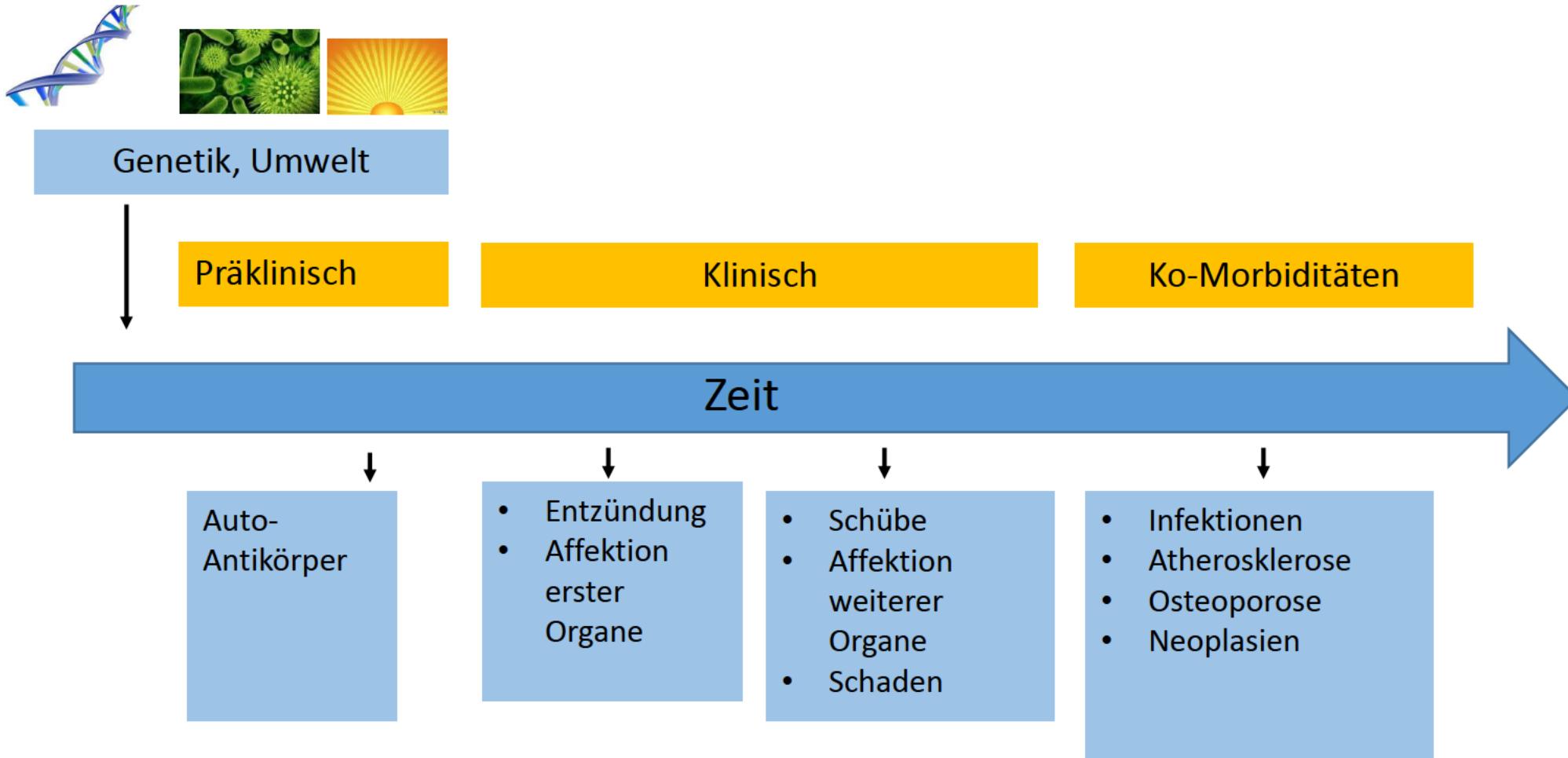
Pathogenese



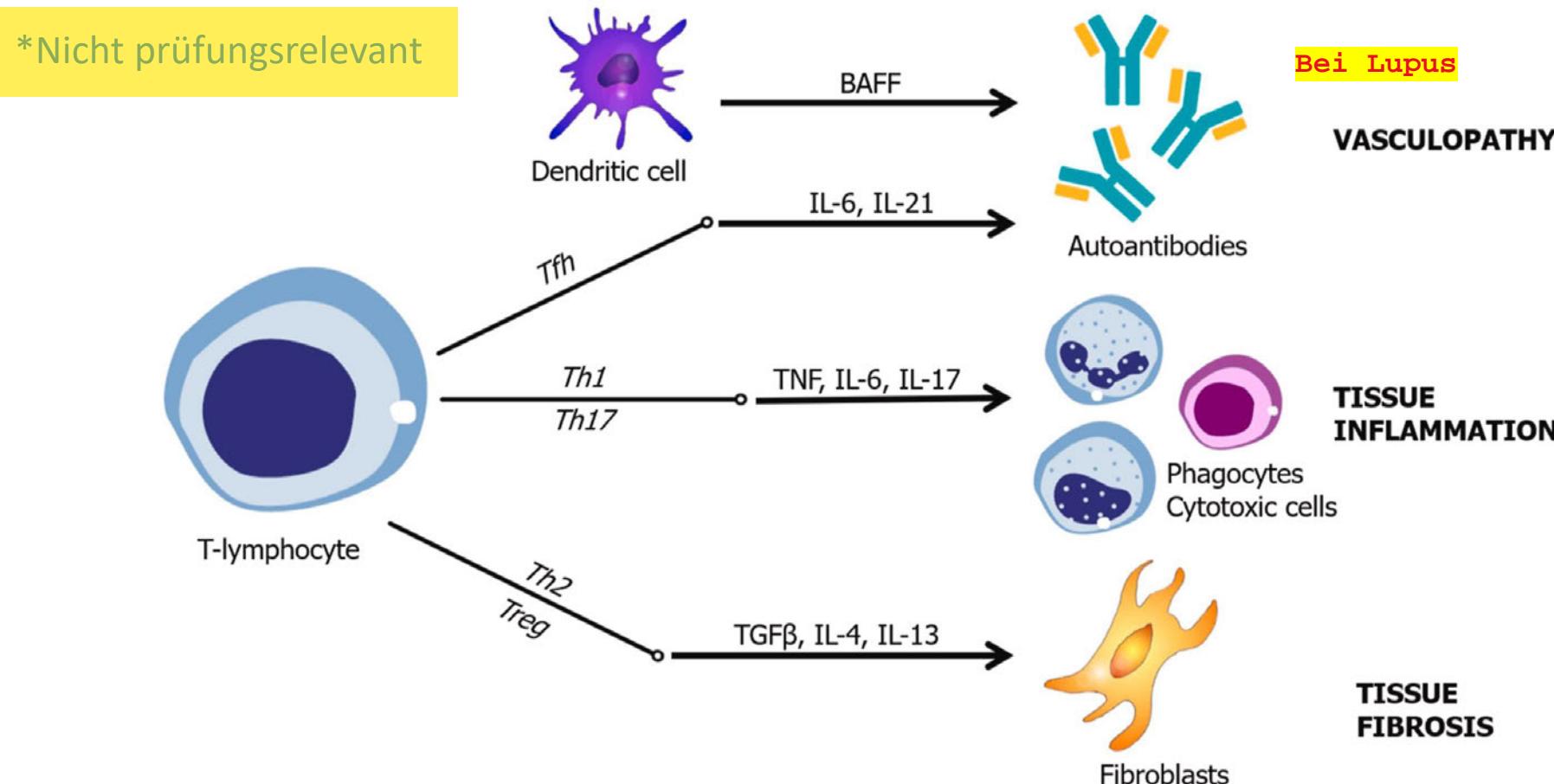
g-netz.de



Natürlicher Verlauf von Kollagenosen



Clinical phenotype according to T-helper predominant response and main cytokines



The clinical spectrum of the systemic connective tissue diseases

*Nicht prüfungsrelevant

APS: antiphospholipid syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

DM: dermatomyositis

RA: rheumatoid arthritis

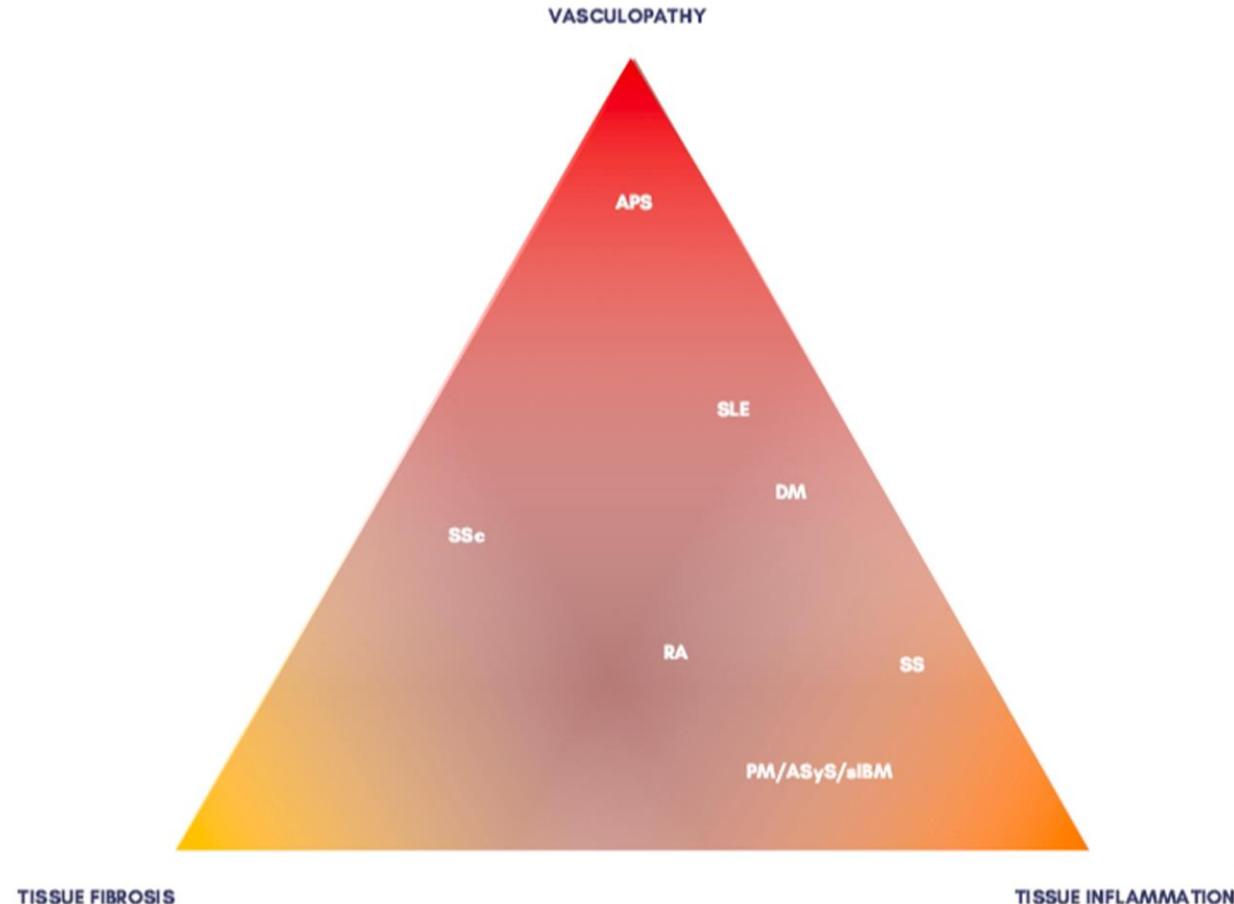
SS: Sjögren's syndrome

PM: polymyositis

ASyS: antisynthetase syndrome

sIBM: sporadic inclusion body myositis

SSc: systemic sclerosis



Das Raynaudphänomen (RP)

- 3-5% der Bevölkerung
- **Primäres RP** (ca. 70%): funktionell
- **Sekundäres RP** (ca. 30%)
 - Kollagenosen >> Vaskulitiden
 - Medikamentös
 - Traumatisch/mechanisch
 - Makroangiopathie (Atherosklerose)
 - Hyperviskositätssyndrom



Raynaud-Phänomen: Pathophysiologie

- episodischer Vasospasmus der Arterien oder Arteriolen der Akren, häufig durch Kälte oder emotionalen Stress ausgelöst
- klinisch: Verfärbung der Akren mit
 - Ablassen (Vasokonstriktion) und/oder Blauverfärbung (Zyanose, Desoxygenierung)
 - gefolgt von Rötung (Reperfusion) – **mindestens 2 Verfärbungsphasen**
- häufig mit Kribbelparästhesien oder Taubheitsgefühl, v. a. in der Reperfusionsphase



Diagnose des RP: anamnestisch / klinisch

1. Sind Ihre Finger ungewöhnlich empfindlich gegen Kälte?
2. Verändern Ihre Finger die Farbe, wenn sie kalten Temperaturen ausgesetzt sind?
3. Werden Ihre Finger weiss, blau oder beides?

Ja x 3 = RP

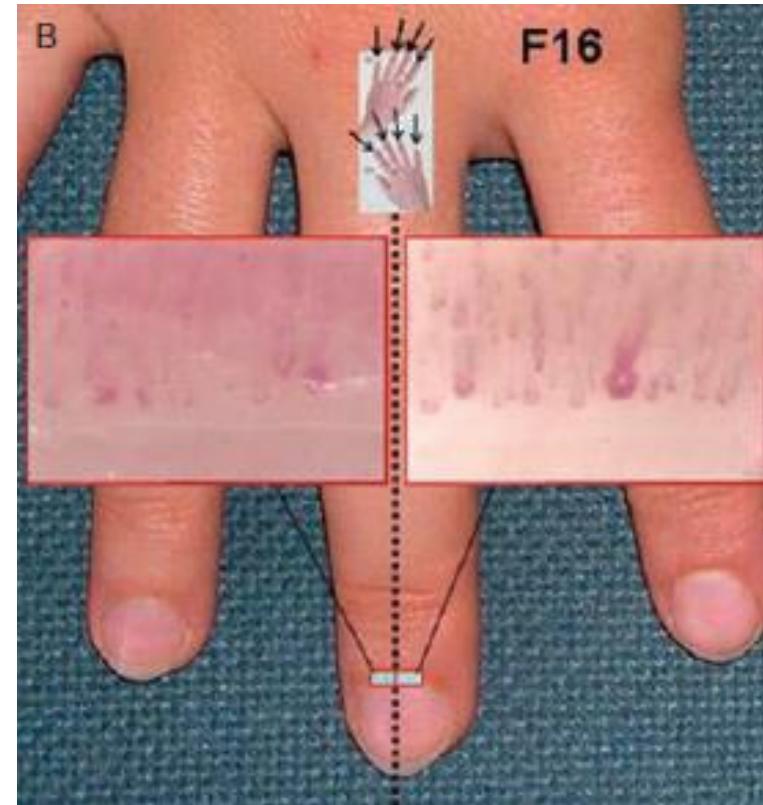
Nein bei 2 oder 3 = kein RP

Lieber keine Provokationsteste!

Ref: Wigley FM. N Engl J Med. 2002;347(13):1001 , durch Up to Date, Wigley FM, last update 10/2019

Kapillarmikroskopie zur Differenzialdiagnose des RP

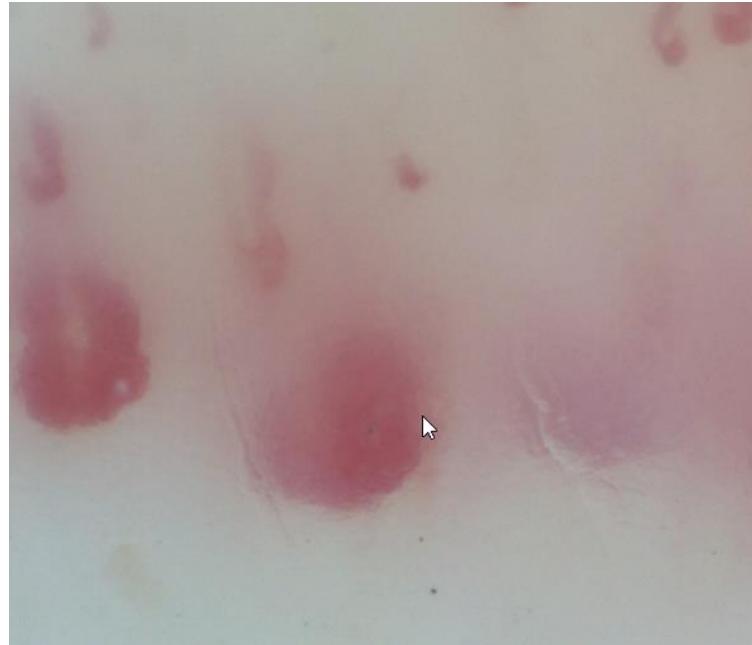
- (Früh-)Diagnose, Verlaufsparameter



Faustregel Kapillarmikroskopie

Skerodermie-Muster

- Riesenkapillaren
- Rarefizierung

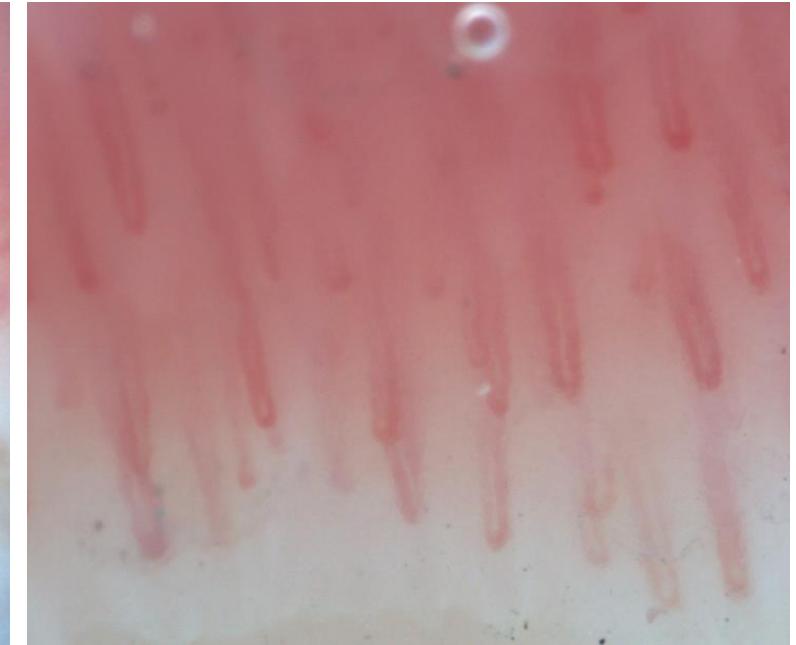


Unspezifische Befunde

- Dilatierte Kapillaren
- Mikroblutungen



Normale KapMik



Ref: Smith V et al. [Autoimmun Rev.](#) 2019 Nov;18(11):102394.

Therapieprinzipien des Raynaudphänomens

Präventiv

- Protektion vor Kälte
- Meiden von Noxen
 - Rauchen, Medikamente



Vasodilatierend

- Calcium-Antagonisten z.B. Nifedipin
- Selektive Serotonin Re-uptake-Inhibitoren
- PDE-5 Inhibitoren
- Prostaglandinanaloga

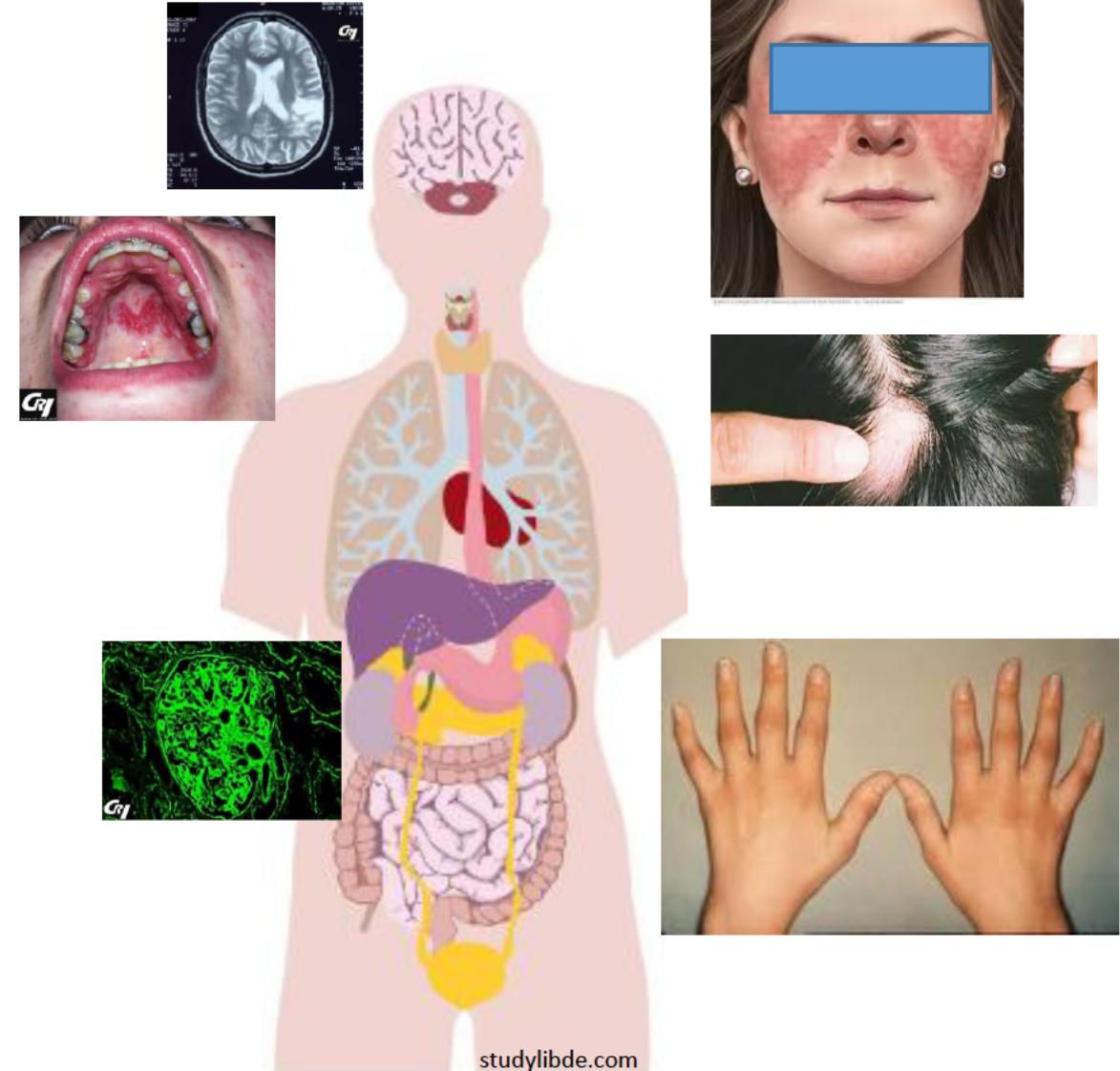
*Nicht prüfungsrelevant

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

- **Prävalenz** 0.05-0.10%
 - Afrikanische / asiatische Abstammung > Kaukasier
- **Geschlechtsverhältnis**
 - F:M 10:1
- **Manifestationsalter**
 - Peak incidence: 20-30J
- **Pathomechanismus**
 - Hyperaktivität der B-Lymphozyten, Autoantikörperproduktion
- **Haupttodesursachen**
 - Krankheitsaktivität (mit Beteiligung von: Nervensystem, Herz, Niere, Lunge)
 - Infektionen, atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen

SLE: Klinisches Bild

- Haut: photosensitiver Ausschlag
- Mundschleimhaut: Ulcera
- Gelenke: Arthritis
- Lymphknoten, Splenomegalie
- Serositis (Pleuresie, Perikarditis)
- Blut: Zytopenien
- Nephritis, nephrotisches Syndrom
- ZNS-Befall: Psychose, Epilepsie



Hautbefunde bei SLE



Akut: Schmetterlingserythem



Subakut



Chronisch: diskoidale Läsionen



Wichtig: Zusammenhang mit Sonnenexposition

Nicht prüfungsrelevant!



Fallvorstellung: Anamnese

29 Jahre alte Frau

- Hautausschlag nach Sonnenexposition
- Gelenkschmerzen und –schwellungen (Hände, Finger)
- Haarausfall
- Entzündung der Mundschleimhaut
- Starke Müdigkeit und Abgeschlagenheit
- Gewichtsverlust von 7kg



clipartLogo.com

Anamnese: systemische Symptome und Organsymptome

Allgemeinsymptome

- Fatigue
- Malaise
- (sub-)febrile Temperaturen
- Gewichtsverlust

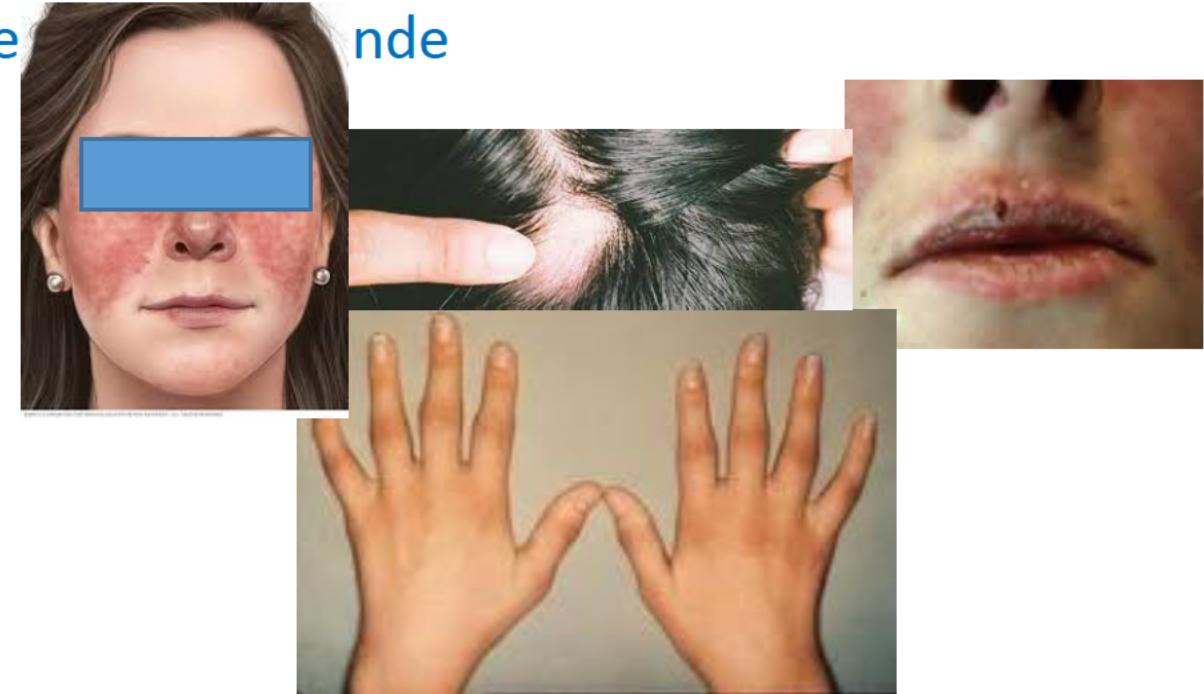
Organsymptome

- Hautausschlag/Photosensitivität
- Haarausfall
- Raynaud
- Aphthen
- Gelenkschwellung und –schmerzen (Arthritis)
- Oedeme

Fallvorstellung: klinische Untersuchung

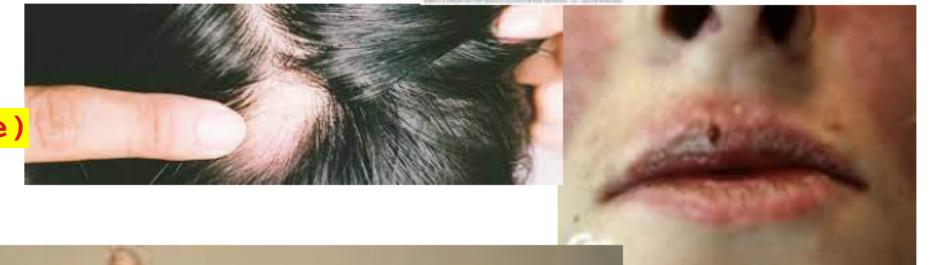


- Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand (48kg, 165cm)
- Blutdruck 160/100mmHg, Puls 100/min, Temp. 37.8°C,
Unterschenkeloedeme
- Kardiopulmonale + abdominale Unterde
- Integument
 - Gesichtsexanthem
 - Diffuse Aloperie
 - Erosionen der Lippen, Stomatitis
- Gelenke
 - Synovitis der MCP- und PIP-Gelenke
 - Neurologische Untersuchung unauffällig

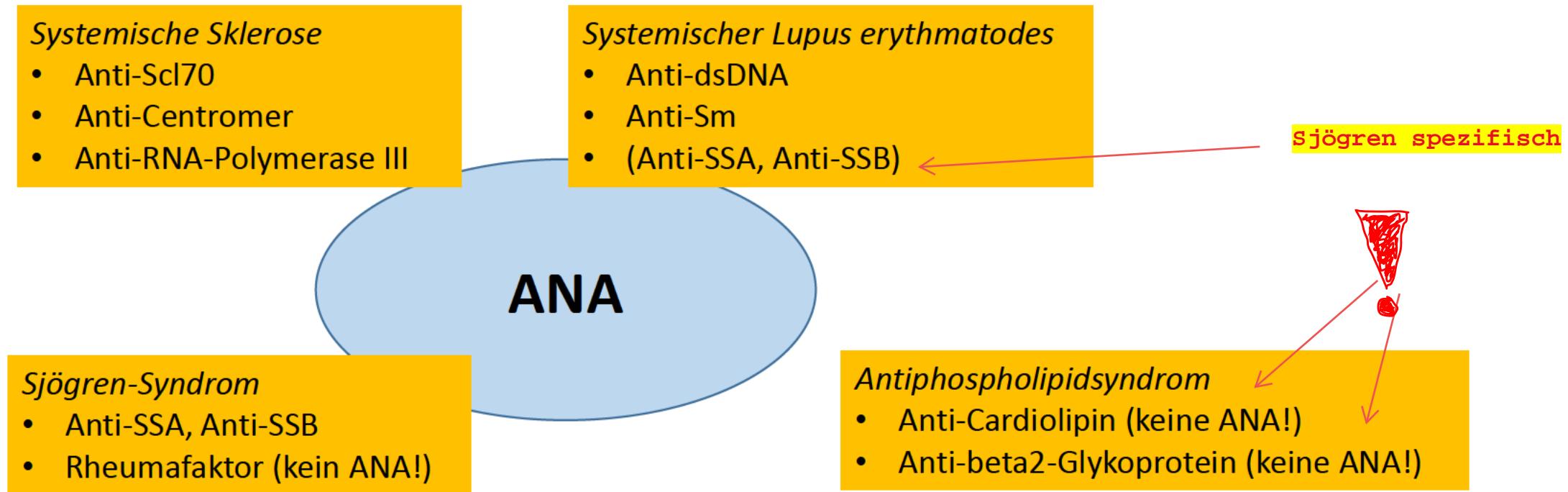


Laborbefunde bei SLE

- **Blutbild** Verschiedene Zytopenien
 - Anämie, Lymphozytopenie (seltener Neutropenie), Thrombozytopenie
- **BSG-Erhöhung**
 - meistens BSG >> CRP
- **Urinstatus**
 - Proteinurie Niere oft anteilig
 - Sterile Leukozyturie Suche nach Nephritis (Proteinurie)
 - Erythrozythurie, dysmorph Erythrozyten, Akanthozyten
- **Immunserologie**
 - ANA 95%
 - Krankheitsspezifisch: Anti-dsDNA, Anti-Sm AK 
- **Komplementverbrauch**
 - Niedriges C3c, C4



Spezifische Auto-AK bei Kollagenosen



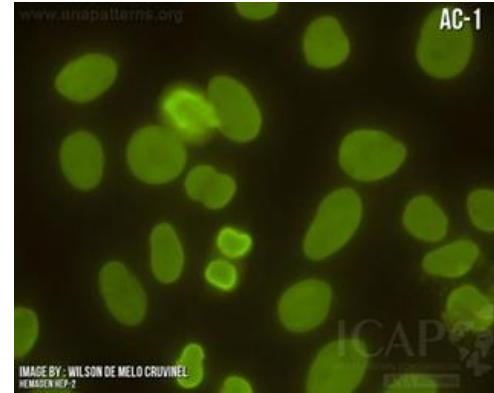
Antinukleäre Antikörper - Differenzialdiagnosen

- **Systemische Autoimmunerkrankungen**

- SLE 100%
- Systemische Sklerose 95%
- Primäres Sjögren-Syndrom 60%
- Poly-/Dermatomyositis 35%
- Rheumatoide Arthritis 45%

- **Organspezifische Autoimmunerkrankungen**

- Hashimoto-Thyreoiditis 50%
- Graves` disease 50%
- Autoimmunhepatitis 50%
- Primär biliäre Cholangitis 50-70 %



Folie nicht prüfungsrelevant!

Nicht-Autoimmunerkrankungen

- Infektionen wie z.B. EBV, HCV, Parvovirus B19, HIV, SBE, Treponema
- Lymphoproliferativ, paraneoplastisch
- Entzündliche Darmerkrankungen
- Interstitielle Pneumopathie

Hellblau = nicht prüfungsrelevant!

Gesunde Individuen

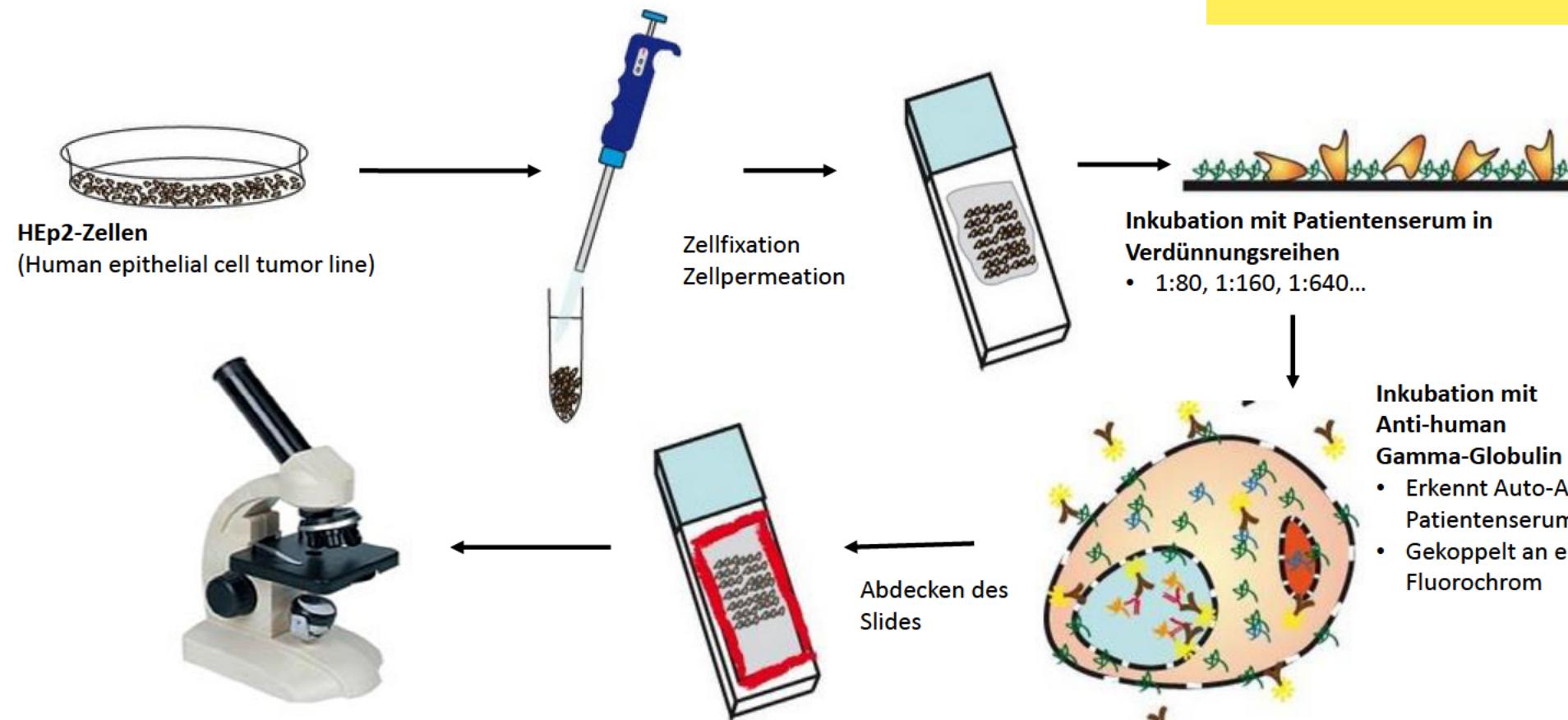
- Bis 20%

Shiel WC, et al. J Rheumatol. 1989;16(6):782

Indirekte Immunfluoreszenz

Screeningmethode (Goldstandard)

Folie nicht prüfungsrelevant!



Fluoreszenz-Mikroskop

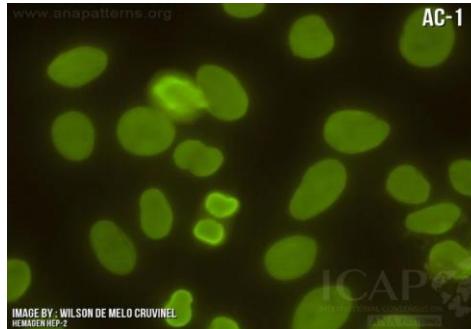
- Nukleäres Muster durch Bindung der AK an nukleären Antigenen
- Bestimmung des Fluoreszenzmusters und der Verdünnung (Titer), bei der die nukleäre Fluoreszenz verschwindet

adapted from bio-ggs.blogspot.com

Indirekte Immunfluoreszenz

- Fluoreszenzmuster sind assoziiert mit Autoimmunerkrankungen
- Vier wichtige nukleäre Immunfluoreszenzmuster

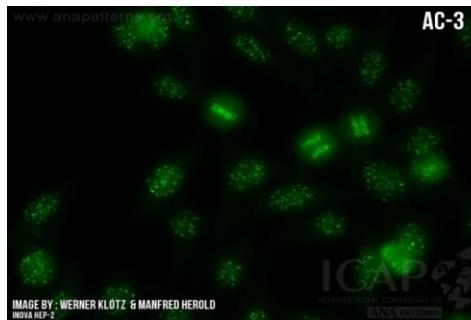
Folie nicht prüfungsrelevant!



- **Homogen nuklear**
- Antigene: dsDNA, Nucleosomen, Histone
- **SLE, med.-ind. LE, juvenile idiopathic Arthritis**



- **Nuklear gesprenkelt**
- Antigene: U1RNP, Sm, RNA polymerase III
- **MCTD, SLE, SSc**



- **Anti-Centromer**
- Antigene: CENP-A/B (C)
- **(limitierte kutane) SSc**



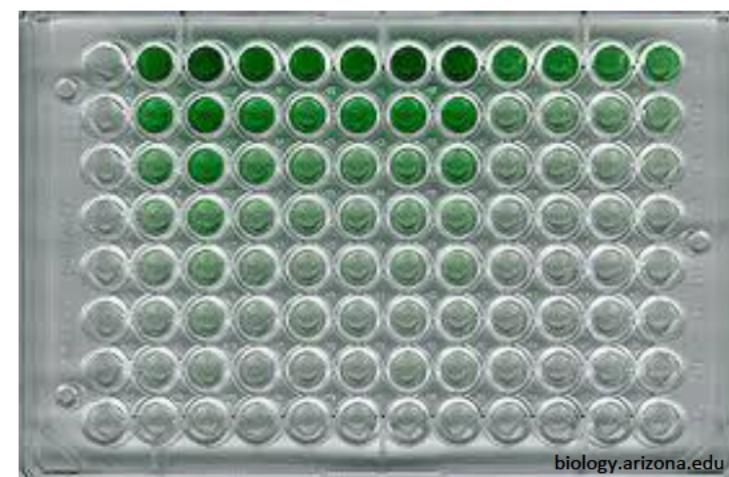
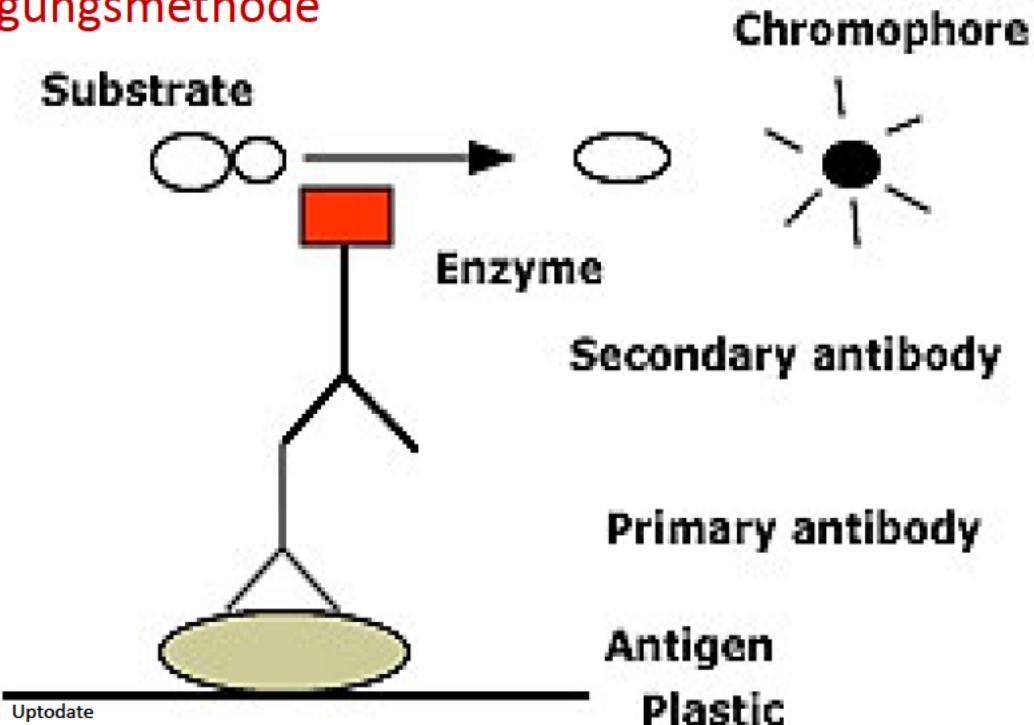
- **Homogen nukleolär**
- Antigene: PM/Scl-75, PM/Scl-100
- **SSc, SSc/PM Overlap**

Validierung mittels ELISA oder Immunoblot

ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay)

Folie nicht prüfungsrelevant!

Bestätigungsmethode



- Ergänzung zur Immunfluoreszenz, Bestätigungstest
- Höhere Spezifität
- Automatisierte Abläufe

Fallvorstellung: Labor



Allgemeines Labor

- **Blutbild**
 - Anämie, Lymphozytopenie, Thrombozytopenie
- **BSR-Erhöhung**
- Veränderte Funktionsparameter bei Organbefall:
 - Ausgeprägte Hypalbuminämie
 - **Urinsediment**
 - Sterile Leukozyturie
 - Erythrozythurie, dysmorphe Erythrozyten, Akanthozyten
 - Proteinurie von 6g/24h



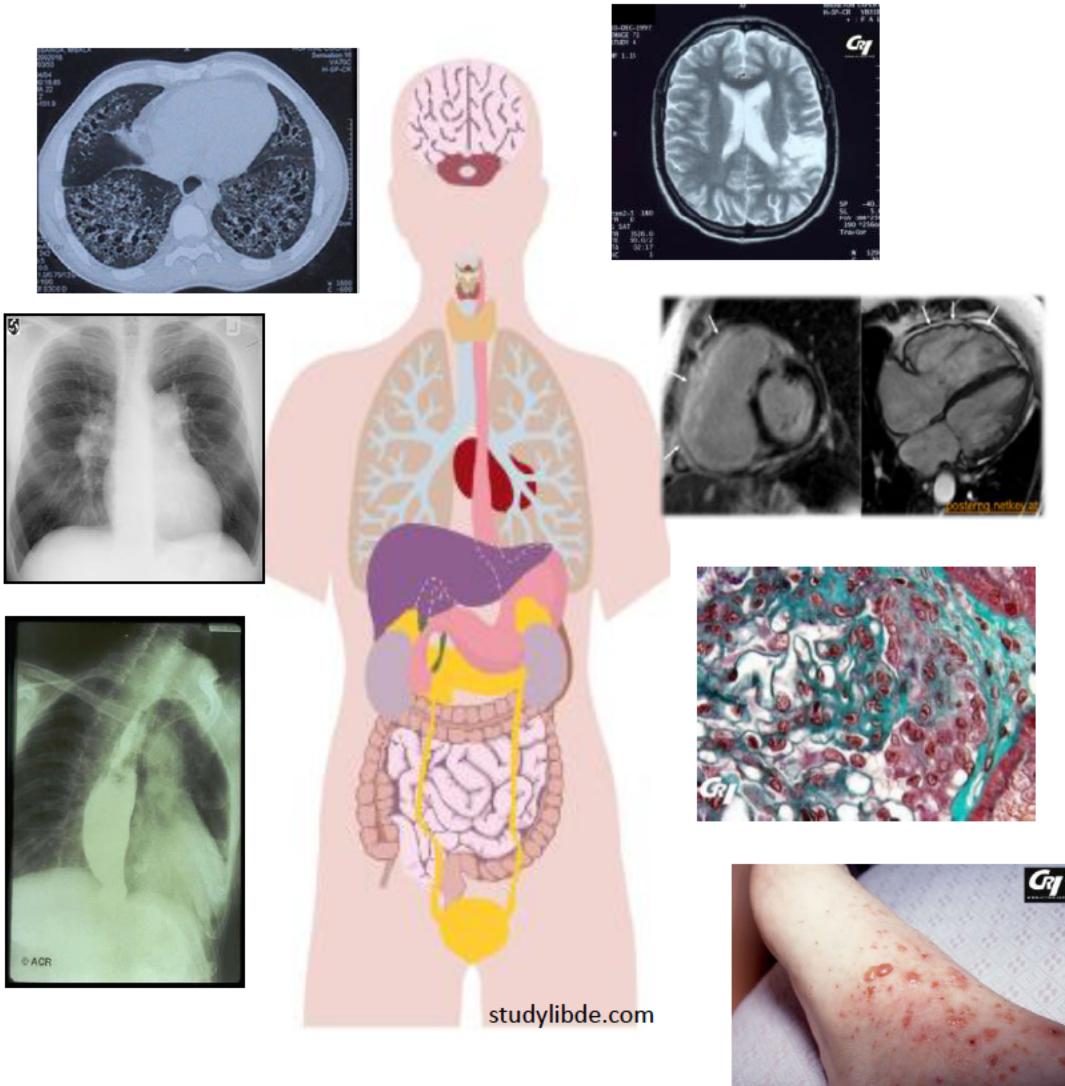
Immunserologie

- **Antinukleäre Auto-AK (ANA)**
 - 1:10240, nuklear, homogen-diffus
 - Anti-ds-DNA, Anti-Sm, Anti-SSA
- **Komplementverbrauch**
 - Sehr tiefes C3c, C4

Systemischer Lupus erythematos!

Weiterführende Abklärungen bei Kollagenosen

Multisystemerkrankungen



Je nach Symptomen / Befunden

Zentrales / peripheres Nervensystem

- CT / MRI / PET
- ENMG / EEG / psychologische Testungen
- Liquorpunktion

Kardiopulmonal

- Ruhe-/Holter-EKG/24h-RR-Messung
- Herzecho / kardiales MRI / kardiales PET
- Links-/Rechtsherzkatheter
- Lungenfunktions test / Spiroergometrie
- CT-Thorax

Gastrointestinal

- CT-Abdomen
- Gastroskopie / Koloskopie

Renal

- Urinsediment
- 24h-Sammelurin
- Sonographie



Gelenke

- Röntgen, Sonographie, CT, MRI
- Punktion



Muskulatur

- Kraft-/Ausdauertests, Belastungstests
- MRI
- EMG

Biopsien

- Haut, Muskulatur
- Gefäße
- Speicheldrüsen
- Niere / Leber
- Nerven





clipartLogo.com

Fallvorstellung: Diagnose

Systemischer Lupus erythematoses

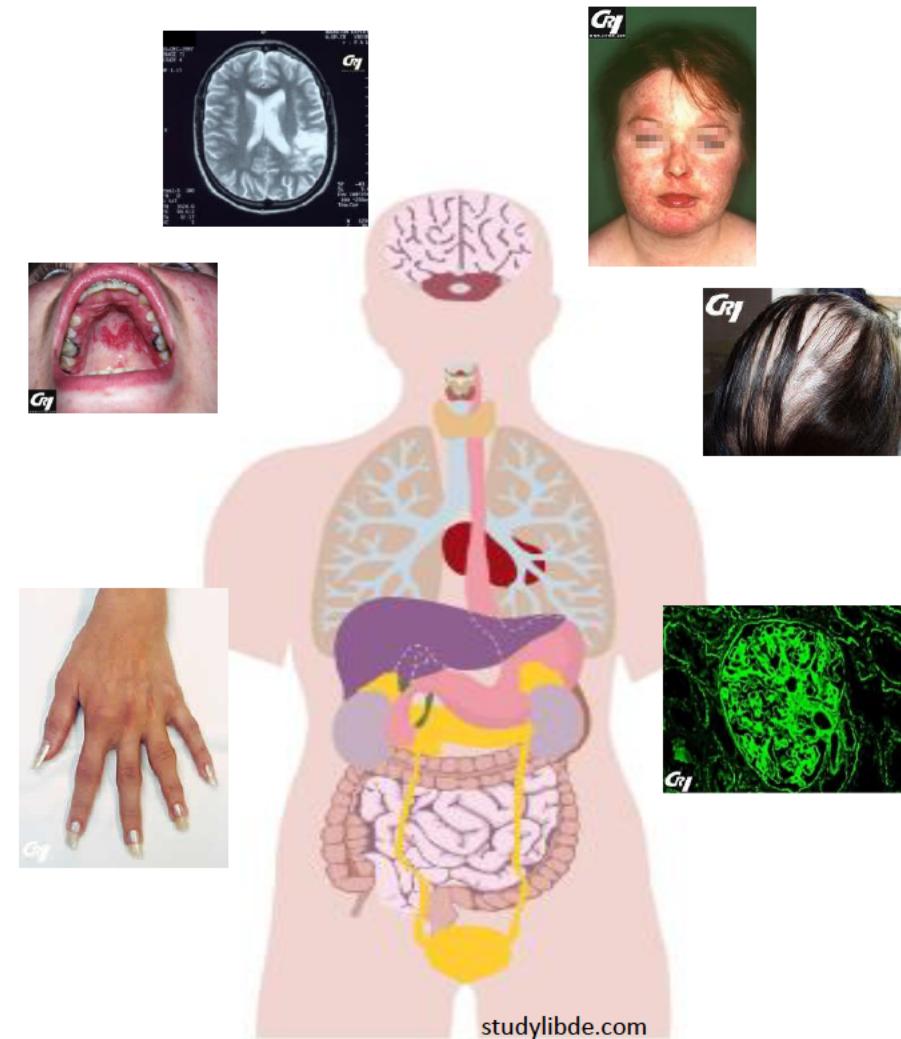
- **Nierenbeteiligung:** proliferative Lupusnephritis Kls. IV
 - mit nephrotischem Syndrom, Hypalbuminämie, Oedemen
- **Mukokutan:** Schmetterlingserythem, Alopecie, Stomatitis
- **Muskuloskelettal:** Polyarthritis
- **Systemische Symptome:** Subfebrilität, Gewichtverlust
- **Labor:** ANA 1:10240, dsDNA +++, Sm +++, SSA +++, Komplementverbrauch

Frequency of signs and symptoms of systemic lupus erythematosus

Signs and symptoms	Percent at onset	Percent at any time
Fatigue	50	74 to 100
Fever	36	40 to 80+
Weight loss	21	44 to 60+
Arthritis or arthralgia	62 to 67	83 to 95
Skin	73	80 to 91
Butterfly rash	28 to 38	48 to 54
Photosensitivity	29	41 to 60
Mucous membrane lesion	10 to 21	27 to 52
Alopecia	32	18 to 71
Raynaud's phenomenon	17 to 33	22 to 71
Purpura	10	15 to 34
Urticaria	1	4 to 8
Renal	16 to 38	34 to 73
Nephrosis	5	11 to 18
Gastrointestinal	18	38 to 44
Pulmonary	2 to 12	24 to 98
Pleurisy	17	30 to 45
Effusion		24
Pneumonia		29
Cardiac	15	20 to 46
Pericarditis	8	8 to 48
Murmurs		23
ECG changes		34 to 70
Lymphadenopathy	7 to 16	21 to 50
Splenomegaly	5	9 to 20
Hepatomegaly	2	7 to 25
Central nervous system	12 to 21	25 to 75
Functional		Most
Psychosis	1	5 to 52
Convulsions	0.5	2 to 20

Adapted from: Von Feldt JM, Postgrad Med 1995; 97:79.

Multisystemerkrankung



Therapieprinzipien bei SLE

Symptomatisch / präventiv

- UV-Protektion
- Stopp Nikotinkonsum
- Prävention Atherosklerose / Osteoporose
- Impfungen

*Nicht prüfungsrelevant

Immunmodulatorisch

- **Corticosteroide:** bei Schüben
- **Antimalariaka (Hydroxychloroquin)**
- Konventionelle Immunsuppressiva: je nach Organbefall
 - **Methotrexat, Azathioprin*, Ciclosporin A*, Mycophenolat Mofetil*, Cyclophosphamid***, etc.
- Biologische Basistherapeutika
 - **Belimumab*, Anifrolumab*, Rituximab*, Abatacept***
- small molecules: JAK-Inhibitoren*

Antiphospholipidsyndrom (APS)

Gehört strikt nicht zu den Kollagenosen

- **Definition:** systemische Autoimmunerkrankung mit positiven Antiphospholipid-AK und spezifischer Klinik (Thrombosen, Aborte)
 - Primär vs. sekundär (i.R. einer Kollagenose, insb. SLE)
- **Epidemiologie:**
 - Prävalenz 0.05%
 - F:M 5:1, meistens im jungen Alter (25-30)
- **Pathogenese:** durch Antiphospholipid-AK
 - Prokoagulativ, anti-fibrinolytisch
 - Aktivierung des (angeborenen) Immunsystems
 - Organschäden
- **Haupttodesursachen**
 - Stroke, katastrophales APS



voon management.com

APS: Klinisches Bild

- Tiefvenenthrombose
- Lungenembolie
- Stroke, transitorische Attacke
- Akuter Arterienverschluss
- multiple Aborte
- Migraine
- Livedo racemosa
- Thrombozytopenie

Panel 1: Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome

Frequent (>20% of cases)

- Venous thromboembolism
- Thrombocytopenia
- Miscarriage or fetal loss
- Stroke or transient ischaemic attack
- Migraine
- Livedo reticularis

Less common (10–20% of cases)

- Heart valve disease
- Pre-eclampsia or eclampsia
- Premature birth
- Haemolytic anaemia
- Coronary artery disease

Unusual (<10% of cases)

- Epilepsy
- Vascular dementia
- Chorea
- Retinal artery or vein thrombosis
- Amaurosis fugax
- Pulmonary hypertension
- Leg ulcers
- Digital gangrene
- Osteonecrosis
- Antiphospholipid syndrome nephropathy
- Mesenteric ischaemia

Rare (<1% of cases)

- Adrenal haemorrhage
- Transverse myelitis
- Budd-Chiari syndrome

Lancet 2010; 376: 1498–1509

Diagnose Antiphospholipidsyndrom

Symptome

- Gefässthrombose
 - *arteriell*, venös, kleine Gefäße
 - Objektiviert
 - (Ausschluss einer Vaskulitis)

ODER

- Schwangerschaftsmorbidität
 - ≥ 1 Abort in ≥ 10 . SSW
 - ≥ 1 Frühgeburt < 34. SSW wg. (Prä-)Eklampsie, Plazentainsuffizienz
 - ≥ 3 Aborte in < 10. SSW



Laborkriterien

- 2x Nachweis signifikant erhöhter Titer von:
 - Anti-Cardiolipin-AK
 - Anti- β 2-Glykoprotein-AK
- und/oder *Lupus-Anticoagulans* (Gerrinungstest)
- im Abstand von >12 Wo.

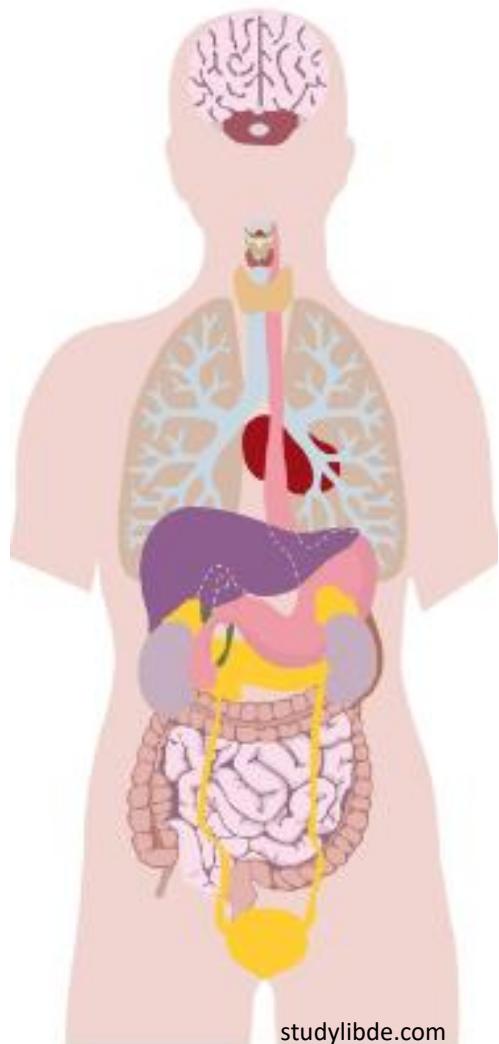
Prüfung



Zeigt Thrombose-neigung beim Lupus



Multisystemerkrankung



2 Fallbeispiele

38-jährige Frau

- Stroke
- Livedo racemosa

Rötungen nicht wegdrückbar



34-jährige Frau

- Progrediente Belastungsdyspnoe
- HRCT Thorax/-Abdomen/-Becken: Multiple Lungenembolien peripher bds., erweiterter Truncus pulmonalis rechts; tiefe Beckenvenenthrombosen bds.
- Chronisch-thrombembolische pulmonale Hypertonie

Katastrophale APS

Therapieprinzipien bei APS

Symptomatisch / präventiv

- Thromboseprophylaxe
 - Primär-/Sekundär-prävention mit **oralen Antikoagulantia (Kumarine)** oder Heparin/LMWH
 - keine NOAK

Kumarine nicht in der
Schwangerschaft

Immunmodulatorisch

- Immunmodulation bei
 - Sekundärem APS i.R. eines SLE **Anti-Malarika**
 - **Antimalariaka: Hydroxychloroquin**
 - Katastrophalem APS (CAPS)
 - Intravenöse Immunglobuline
 - Plasmapherese
 - anti-CD20-B-Zell-Therapie (Rituximab)

Algorithmus bei Kollagenosen

Anamnese

- Systemanamnese
- Kollagenosentypische Symptome

Klinische Untersuchung

- Internistischer Status
- Haut, Gelenke, Muskulatur
- Neurologischer Status

Basislabor

- BB
- BSR, CRP
- Krea
- ANA (3x ULN)
- Komplement
- Urinsediment
- Lupus anticoagulans

Kapillarmikroskopie

Spezifische Auto-AK

- **Anti-ds-DNA**
- **Anti-Sm**
- Anti-SSA
- Anti-SSB
- Anti-Scl70
- Anti-Centromer
- Anti-RNA-Polymerase III
- **Anti-Cardiolipin**
- **Anti-beta2-Glykoprotein**
- Rheumafaktor

Gelenke

- Röntgen, Sonographie, CT, MRI
- Punktion

Muskulatur

- Kraft-/Ausdauertests, Belastungstests
- MRI
- EMG

Kardiopulmonal

- Ruhe-/Holter-EKG/24h-RR-Messung
- Herzecho / kardiales MRI / kardiales PET
- Links-/Rechtsherzkatheter
- Lungenfunktionstest / Spiroergometrie
- CT-Thorax

Gastrointestinal

- CT-Abdomen
- Oesophagusmanometrie
- Gastroskopie / Koloskopie
- Funktionsdiagnostik

Renal

- Urinsediment
- 24h-Sammelurin
- Sonographie
- Biopsie

Zentrales / peripheres Nervensystem

- CT / MRI / PET
- ENMG / EEG / psychologische Testungen
- Liquorpunktion

Biopsien

- Haut, Muskulatur, Gefäße, Nerven
Speicheldrüsen, Niere / Leber



Danke für die
Aufmerksamkeit ☺

